

Р.А. САДЫКОВ, Б.А. ИСМАИЛОВ, О.В. КИМ



НОВОЕ ПЛЕНОЧНОЕ ПОКРЫТИЕ ИЗ ПРОИЗВОДНЫХ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ ДЛЯ МЕСТНОГО ГЕМОСТАЗА

Республиканский специализированный научно-практический
центр хирургии имени академика В. Вахидова, г. Ташкент,
Республика Узбекистан

Цель. Изучить гемостатическую активность и биосовместимость нового разработанного пленочного покрытия из производных целлюлозы на модели повреждения печени в эксперименте.

Материал и методы. В исследованиях использовано пленочное покрытие из производных целлюлозы. Разрывную прочность, структуру имплантата, силу адгезии оценивали с использованием аппаратов «Zwick» (Германия), атомно-силового микроскопа Agilent Technologies (США). Гемостатическую активность оценивали методом Ли-Уайта.

Экспериментальные исследования проведены на модели повреждения печени у 32 половозрелых беспородных белых крыс. Операции проводились под ингаляционным наркозом. Животные выводились из эксперимента через 1, 3, 12 часов и на 1-е, 3-и, 7, 14 и 30-е сутки после операции согласно принятым этическим нормам. Были проведены макроскопические и микроскопические исследования.

Результаты. Сила адгезии пленочного покрытия составила $7,3 \pm 0,2$ КПа ($M \pm m$), разрывная прочность – $390 \pm 4,8$ кГс/см² ($M \pm m$). В присутствии полимера время свертывания крови по Ли-Уайту составило $2,4 \pm 0,6$ минуты ($M \pm m$).

При паренхиматозном кровотечении из раны печени в эксперименте применение пленочного покрытия достаточно быстро останавливало кровотечение ($5,3 \pm 3,1$ сек.). Последующие наблюдения за животными показали, что через 1 час после операции имплантат сохранялся на поверхности печени в виде белого налета и не отделялся от раневой поверхности. Признаков кровотечения не отмечалось. Гистологические исследования биоптатов печени выявили невыраженную воспалительную реакцию с полной деградацией покрытия на 14-е сутки после операции.

Заключение. Разработанное новое пленочное покрытие из производных целлюлозы вызывает эффективный гемостаз, обладает хорошей адгезивностью к поврежденной ткани печени и достаточной прочностью на разрыв. Биodeградация имплантата наступает в сроки 2 недели после нанесения на рану печени без выраженной воспалительной реакции.

Ключевые слова: биологическое покрытие, гемостаз, морфология, карбоксиметилцеллюлоза, окисленная целлюлоза, гемостатическое средство

Objective. To study hemostatic activity and biocompatibility of new film coating based on cellulose derivatives on the model of the liver injury in experiment.

Methods. The film coating based on cellulose derivatives was used for investigations. Tensile strength, implant structure evaluation, adhesion force were evaluated using “Zwick” apparatus (Germany), Agilent Technologies atomic force microscope (USA). Hemostatic activity was evaluated by the Lee-White method.

Experimental studies were performed on the model of the liver injury in 32 adult mongrel outbred white rats. Operations were performed under inhalation anesthesia. Animals were removed from the experiment after 1, 3, 12 hours and on the 1st, 3rd, 7th, 14th and 30th day after the operation according to the accepted ethical standards. Macroscopic and microscopic studies were conducted.

Results. The adhesion strength of the film coating was 7.3 ± 0.2 kPa ($M \pm m$), the breaking strength – 390.4 ± 4.8 kHz/cm² ($M \pm m$). The coagulation time was 2.4 ± 0.6 minutes ($M \pm m$) in the presence of polymer.

The use of the film coating allowed stopping bleeding rather quickly in the parenchyma bleeding from the liver injury (5.3 ± 3.1 seconds). Sequential observations of the animals showed that 1 hour after the operation the implant was kept on the liver surface as a white coating was not separated from the wound surface. No signs of bleeding were noted. Histological studies of the liver biopsy specimens revealed a mild inflammatory disease with complete degradation of the coating on the 14th day after the operation.

Conclusions. The designed new film coating based on cellulose derivatives causes effective hemostasis, has good adhesiveness to the injured liver tissue and sufficient tensile strength. Biodegradation of the implant occurs within 2 weeks after application to the liver wound without a severe inflammatory reaction.

Keywords: biologic coating, hemostasis, morphology, carboxymethylcellulose, oxidized cellulose, hemostatic agent

Novosti Khirurgii. 2019 May-Jun; Vol 27 (3): 256-263

New Film Coating Based on Cellulose Derivatives for Local Hemostasis

R.A. Sadykov, B.A. Ismailov, O.V. Kim

The articles published under CC BY NC-ND license



Научная новизна статьи

Разработано гемостатическое покрытие на основе производных целлюлозы. Доклинические исследования пленочного покрытия позволили установить, наряду с высокой гемостатической активностью, хорошую биосовместимость, биodeградацию в сроки до 2 недель, невыраженную воспалительную реакцию, а также предупреждение спаечного процесса в области повреждения печени.

What this paper adds

The hemostatic coating based on cellulose derivatives has been developed. Preclinical studies of the film coating allowed establishing, along with high hemostatic activity, good biocompatibility, biodegradation for up to 2 weeks, mild inflammatory reaction, as well as prevention of adhesions in the liver damage area.

Введение

Целлюлоза представляет собой природный полимер растительного происхождения, не растворимый в воде. Она обладает хорошей биосовместимостью, не вызывает аллергическую реакцию, в связи с чем широко применяется в медицине и фармацевтической промышленности. Окисленная регенерированная целлюлоза (ОРЦ) — умеренно растворимое в воде производное целлюлозы, используется в составе местных гемостатических средств. ОРЦ обладает хорошей биосовместимостью, и биodeградация происходит без образования токсических веществ и выраженной воспалительной реакции тканей. Кислая рН (3,0–5,0 рН) гемостатических препаратов на основе окисленной целлюлозы, наряду с гемостатическим эффектом, оказывает умеренный бактерицидный эффект [1, 2, 3]. Механизмы благоприятного заживления и фиброгенеза объясняются абсорбцией ОРЦ свободных радикалов, ионов металлов, стабилизацией факторов роста и др. [4].

Натрий карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ) — биосовместимое, водорастворимое производное целлюлозы, обладает гемостабилизирующим эффектом. Na-КМЦ нашел широкое применение в фармацевтической, пищевой промышленности в качестве добавки к другим действующим веществам [5, 6, 7].

Цель. Изучить гемостатическую активность и эффективность нового разработанного пленочного покрытия из производных целлюлозы на модели повреждения печени в эксперименте.

Материал и методы

Нами, совместно с Научно-исследовательским центром химии и физики полимеров при АН РУз, разработан новый композиционный полимер из производных целлюлозы (КПЦ), обладающий гемостатическим свойством (Заявка в патентное ведомство РУз № IAP 20160273 «Биоабсорбируемое хирургическое гемостатическое средство», регистрация от 13.06.2016 г., Назиров Ф.Г., Рашидова С.Ш., Садыков Р.А., Сарымсаков А.А., Алимов М.М., Исмаилов Б.А., Ли Ю.Б.). В состав КПЦ входит: Na-Ca-КМЦ,

хлопковая окисленная целлюлоза, наноцеллюлоза. КПЦ представляет собой полупрозрачную гибкую пленку произвольной площади, толщиной до 150 мкм, умеренно растворимую в воде. Имеет рН в пределах $6,4 \pm 0,8$ ($M \pm m$), температура плавления 220°C. Быстро гидролизуются в щелочной среде и более устойчива в кислой среде.

Оценка разрывной прочности имплантата, структуры имплантата, определение силы адгезии проводились согласно инструкциям Ts 05957837-28:2014 и документам Национальной системы сертификации РУз с использованием аппаратов «Zwick» (Германия), атомно-силового микроскопа Agilent Technologies (США).

Водородный показатель (рН) определяли с помощью рН-метра Lab 850 путем приготовления 1% раствора из композиционного полимера.

Механические свойства пленок (прочность на разрыв (F_{max}) и относительное удлинение (ϵ)) измеряли с помощью разрывной машины Zwick/RoellZ 0.5 при комнатной температуре и 35% относительной влажности. Тестирование проводили при следующих настройках прибора: расстояние между захватами — 20 мм; преднагрузка на образец — 1 Н; скорость преднагрузки — 10 мм/мин; скорость испытания — 40 мм/мин [8].

Для определения толщины пленки вырезали полоски шириной 100–120 мм и измеряли с использованием контактного толщиномера с двумя плоскими измерительными поверхностями (точность до 0,001 мм).

Для определения адгезии использовали равноплечные весы, на одном конце коромысла которых была подвешена чашечка для гирь, а на другом — уравновешенная с ней стеклянная пластинка размером 5x10 см. Исследуемые образцы в виде дисков помещали на стеклянную поверхность с предварительно нанесенной с помощью микропипетки капель воды. Диск накрывали прикрепленной к коромыслу весов стеклянной пластинкой, прижимали ее стандартным грузом массой в 100,0 г в течение 10 сек. В чашечку весов помещали постепенно увеличивающийся груз до отклеивания стеклянной пластинки от гемостатической пленки. Опыт

повторяли трижды, набирая дробно последнюю массу гирек, вызвавших первоначально отклеивание стеклянной пластинки. Для каждого образца пленочного покрытия исследовали по 10 дисков. Силу адгезии (F) рассчитывали по формуле: $F = m \cdot q$, где m — масса, q — ускорение свободного падения, равное $9,8 \text{ Н/кг}$ [9].

Исследование времени свертывания крови (ВСК) проводилось методом Ли-Уайта. В пробирку с 1 мл цельной венозной крови помещали КПЦ размером 1 см^2 и толщиной 100 мкм . Инкубировали в водяной бане в течение 2 минут при $t \text{ } 37^\circ\text{C}$. Фиксировали время появления сгустка.

Экспериментальные исследования на лабораторных животных были проведены в соответствии с ГОСТ Р ИСО 10993-6-2011. Эффективность КПЦ на модели повреждения печени изучена на 32 белых половозрелых беспородных крысах — самцах весом $198,0 \pm 13,8 \text{ г}$ ($M \pm \sigma$).

Методика операции. Под ингаляционным наркозом (изофлюран) производилась верхнесрединная лапаротомия длиной до 3 см. В рану выводилась левая доля печени. На поверхности печени с использованием абразивного материала формировалась плоскостная рана диаметром до 1 см, глубиной до 0,3 см. Из раны печени отмечалось активное паренхиматозное кровотечение. В ходе проведенных экспериментов было установлено, что кровотечение из раны печени не имело тенденции к остановке в течение 10-15 минут наблюдения. Прикладывание марлевых шариков имело кратковременный эффект с последующим возобновлением кровотечения. На область повреждения наносили пленочное покрытие размером 1,5 см в диаметре. После достижения гемостаза в течение 10 минут проводилось наблюдение за возможным рецидивом кровотечения. Послеоперационная рана брюшной стенки послойно ушивалась. Эксперименты проводились в строгом соответствии с Европейской Конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986 г.).

В сроки 1, 3, 12 часов и последующие 1, 3, 7, 14 и 30-е сутки после операции животных выводили из эксперимента для оценки макроскопических изменений, а также забора материала для гистологических исследований.

Для проведения гистологических исследований биоптаты печени фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, затем для формирования блоков заливали парафином. Для гистологических исследований использовали препараты с серийными срезами толщиной 3-4 мкм. Окраска производилась гематоксилин-эозином.

Для оценки гистологических изменений применена система баллов (ГОСТ Р ИСО 10993-6-2011), при этом учитывались параметры количественной оценки числа и распределения клеток, характеризующих воспалительный процесс. При микроскопии оценивали динамику развития воспалительной реакции, особенности регенерации паренхимы печени, а также степень биодеградации исследуемого имплантата.

Статистика

Статистическую обработку данных проводили при помощи компьютерных программ Microsoft Excel 2013. Для полученных показателей рассчитывались среднее арифметическое (M), среднеквадратичная ошибка (m).

Результаты

Адгезия гемостатического имплантата к раневой поверхности обеспечивает механическое закрытие просвета сосудов, что значительно повышает эффективность остановки кровотечения. Адгезивность пленки из КПЦ составила $7,30 \pm 0,16 \text{ КПа}$ ($M \pm m$). Столь высокая адгезия имплантата обусловлена его гибкостью и умеренной гидрофильностью.

Исследование прочности на разрыв позволяет оценить способность имплантата удерживать края раневой поверхности при механическом воздействии. Предел разрывной силы пленочного покрытия из КПЦ составил $390 \pm 4,81 \text{ кГс/см}^2$ ($M \pm m$).

В присутствии КПЦ время свертывания крови по Ли-Уайту существенно ускорялось и составило $2,42 \pm 0,64 \text{ мин}$ (в норме $7,52 \pm 1,46 \text{ мин}$, $p < 0,001$).

Применение пленочного покрытия приводило к достаточной быстрой адгезии имплантата как к ране, так и к окружающей интактной поверхности печени. Полный гемостаз достигался в течение $5,31 \pm 3,13 \text{ секунды}$ ($M \pm m$). Наблюдение в течение 10 минут не выявило случаев возобновления кровотечения.

Через 1 час после операции пленка из КПЦ сохранялась на поверхности раны печени. Признаков кровотечения не отмечалось. Реакции брюшины на имплантат не выявлено.

Через 3 часа в области раны печени прослеживалось покрытие, которое при механическом воздействии фрагментировалось, но адгезия сохранялась. При светомикроскопическом изучении гистологических препаратов печени выявлено значительное количество гемолизированных эритроцитов, а также множество микротромбов. Воспалительный процесс в области

раны усиливался и оценивался: полиморфно-ядерные нейтрофилы — 2,5, лимфоциты — 2,1, плазматические клетки — 1,3, макрофаги — 1,2.

Через 12 часов на раневой поверхности печени формировался рыхлый спаечный процесс с вовлечением передней брюшной стенки и сальника. На поверхности раны печени формировался тонкий фибриновый налет. При микроскопии толщина некротического слоя составила 80 мкм. В области прилегания гемостатической пленки воспалительный процесс оценивался: полиморфноядерные нейтрофилы — 3,1, лимфоциты — 2,8, плазматические клетки — 1,4, макрофаги — до 2,1 в поле зрения.

Через 1 сутки после эксперимента все животные были активны, признаков воспаления в области ран не было. В брюшной полости отсутствовали признаки воспаления брюшины. В области печени сохранялся рыхлый спаечный процесс. Микроскопически субкапсулярно прослеживалась вакуольно-зернистая дистрофия гепатоцитов с расширением синусоидальных пространств. Тканевая реакция в основной группе с использованием гемостатического имплантата «Гепроцел» показала: полиморфноядерные клетки — 3,1, лимфоциты — 2,4, плазматические клетки — 1,2, макрофаги — 1,6, гигантские клетки — 0, некроз — 0 баллов; ответная реакция: неоваскуляризация — 0,4, фиброз — 0,4 и жировой инфильтрат — 0 баллов.

На 3-и сутки раневая поверхность печени была покрыта тонким фибриновым налетом, определялись фрагменты пленочного покрытия (рис. 1А). Гистологически полиморфноядерные клетки — 2,4, лимфоциты — 1,8, плазматические клетки — 0,6, макрофаги — 0,4, гигантские клетки — 0, некроз — 0 баллов; ответная реакция: неоваскуляризация — 0,2, фиброз — 0,4 и жировой инфильтрат — 0,4 балла (рис. 2А).

На 7-е сутки фибриновый налет на поверхности печени сохранялся, спаечный процесс мало выражен (рис. 1Б). Микроскопически фиброзная ткань в области раны печени уменьшилась до 70 мкм со стиханием воспалительного процесса: полиморфноядерные клетки — 1,6, лимфоциты — 1,1, плазматические клетки — 0,4, макрофаги — 0, гигантские клетки — 0, некроз — 0 баллов; ответная реакция: неоваскуляризация — 0,4, фиброз — 0 и жировой инфильтрат — 0 баллов (рис. 2Б).

На 14-е сутки спаечный процесс в брюшной полости практически отсутствовал. Раневая поверхность печени без признаков инфицирования, площадь налета фибрина значительно сократилась (рис. 1В). Микроскопически полиморфноядерные клетки — 0,8, лимфоциты — 0,6, плазматические клетки — 1,0, макрофаги — 0,

гигантские клетки — 0, некроз — 0 баллов; ответная реакция: неоваскуляризация — 0,2, фиброз — 0 и жировой инфильтрат — 0 баллов. (рис. 2В). Фрагменты имплантата при микроскопии не были выявлены, что свидетельствовало о его полной биодеградации.

На 30-е сутки эксперимента раневая поверхность печени гладкая, без рубцовых изменений, мягкой консистенции, без признаков воспаления (рис. 1Г). Гистологически полиморфноядерные клетки — 0,2, лимфоциты — 0, плазматические клетки — 0,2, макрофаги — 0, гигантские клетки — 0, некроз — 0 баллов; ответная реакция: неоваскуляризация — 0,2, фиброз — 0,6 и жировой инфильтрат — 0 баллов (рис. 2Г).

В ходе экспериментов 2 крысы погибло из-за передозировки ингаляционным наркотом.

Обсуждение

Проблема гемостаза при обширных повреждениях печени остается сложной и нерешенной проблемой [10]. Для остановки подобных кровотечений нашли применение местные гемостатические средства на основе компонентов крови, коллагена, желатина, окисленной целлюлозы и др. [1]. При выборе оптимального гемостатического средства имеет значение скорость достижения гемостаза, которая зависит от степени адгезивности имплантата к кровоточащей поверхности, а также от эффективности воздействия на факторы свертывания крови. Следует учесть возможный риск рецидива кровотечения, который обеспечивается как гемостатической «емкостью» имплантата, так и совокупностью факторов адгезии и прочности на разрыв. При паренхиматозных кровотечениях из печени сохраняется потенциальная опасность инфицирования зоны повреждения, в связи с этим гемостатический имплантат должен иметь оптимальные сроки биодеградации — не более 3 недель. Учитывая то, что при обширной зоне повреждения печени может быть использовано большое количество гемостатического средства, выдвигаются особые условия для биосовместимости и возможности развития аллергической реакции.

Существенными недостатками гемостатических средств на основе компонентов крови, коллагена и желатина животного происхождения являются слабая адгезивность к влажной, кровоточащей поверхности печени, длительный период биодеградации с вовлечением клеточных элементов воспаления, потенциальный риск развития аллергической реакции и патогенной трансмиссии [11].

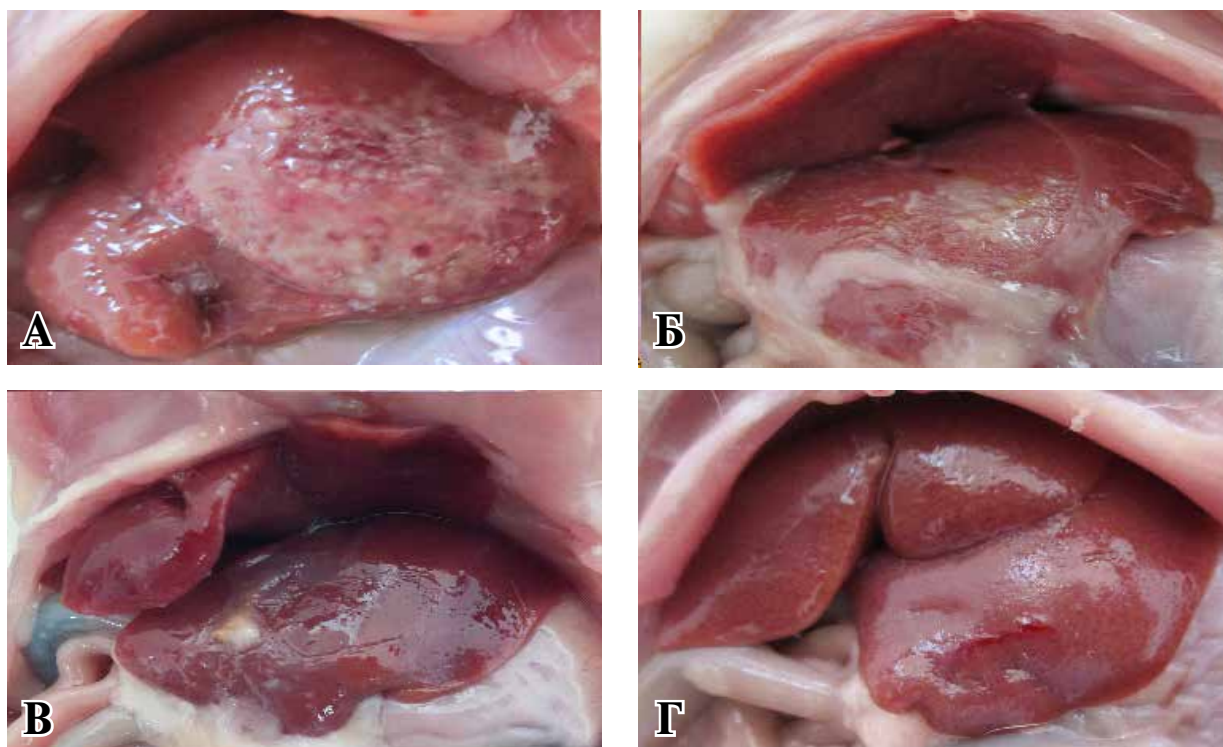


Рис. 1. Макрофото. 3-и сутки после применения КПЦ, образование фибринового налета (А). 7-е сутки – уменьшение фибринового налета с умеренным спаечным процессом (Б). 14-е сутки – стихание воспалительного процесса (В). 30-е сутки – регенерация раневой поверхности печени (Г).

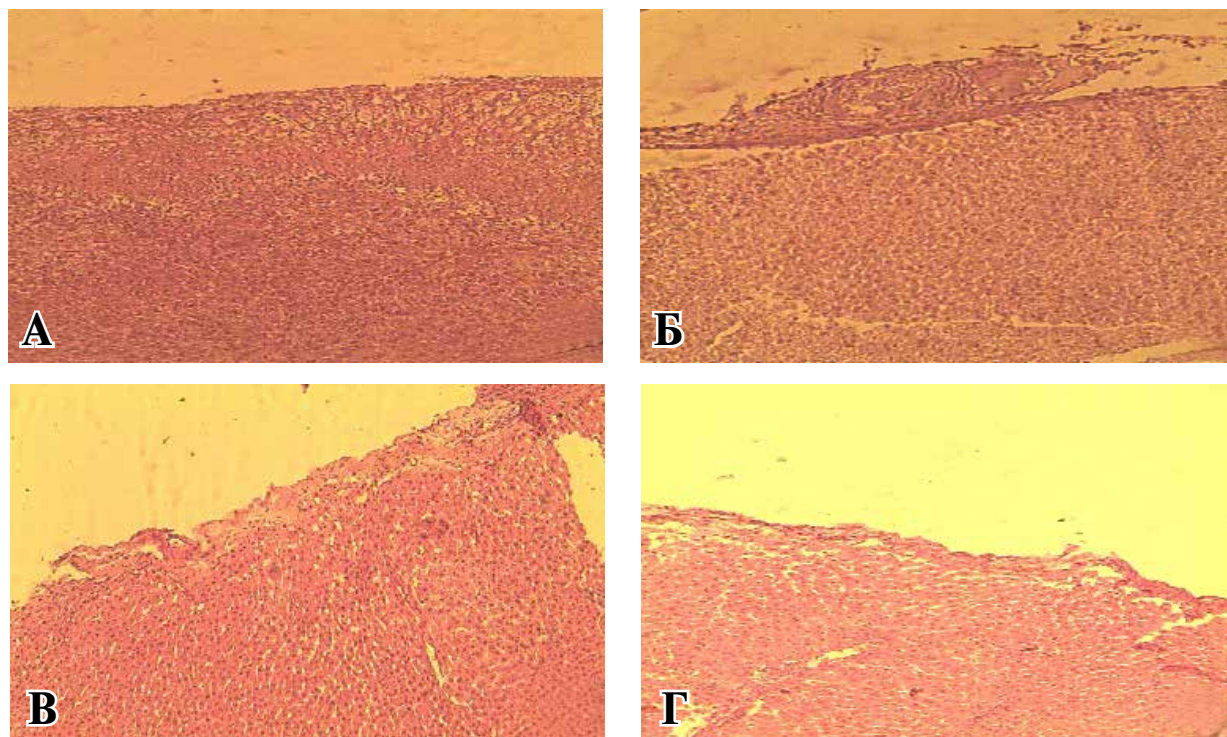


Рис. 2. Микрофото печени – СМ. Окраска – Г-Э. Ув. ×200. 3-и сутки после применения КПЦ: вакуолярная дистрофия гепатоцитов, зона некроза 100 мкм (А). 7-е сутки – уменьшение воспалительного процесса, толщина фиброзного слоя – 70 мкм. Прослеживаются фрагменты имплантата (Б). 14-е сутки – стихание воспалительного процесса (В). 30-е сутки – единичные элементы воспаления, регенеративный процесс (Г).

Гемостатические препараты на основе окисленной целлюлозы гигроскопичны, умеренно водорастворимы, вызывают невыраженную воспалительную реакцию с биодеградацией в сроки до 3 недель. Большинство подобных средств имеют кислую pH, что может иметь негативные последствия при превышении допустимых доз. В то же время степень окисления целлюлозы существенно влияет на сроки биодеградации, в связи с этим рекомендуется удалять излишки препарата после достижения гемостаза [12].

По данным клинического применения окисленной регенерированной целлюлозы Surgicel Original (Ethicon), у пациентов после резекции печени кровотечение было остановлено в течение 3 минут в 50,0% случаев [13]. В другом аналогичном исследовании приведены данные остановки кровотечения из раны печени путем аппликации Surgicel в течение 300 ± 24 секунды [14]. Гемостатическое покрытие из КПЦ позволяет достичь гемостаза в течение 5-7 секунд вследствие высокой адгезивности к влажной поверхности печени. Сила адгезии позволяет на начальном этапе механически остановить смешанное паренхиматозное кровотечение, а в последующем путем активизации факторов свертывания крови добиться окончательного гемостаза. Прозрачность пленки позволяет проводить визуальное наблюдение за раневой поверхностью. Достаточная прочность пленки на разрыв способствует удерживанию краев раны печени, а также предупреждает возможное возобновление кровотечения.

Известно, что наиболее длительная биодеградация с выраженной воспалительной реакцией происходит при использовании материалов животного происхождения (коллагеновой губки и др.). В то же время биодеградация гемостатических имплантатов на основе окисленной целлюлозы также может приводить к значительной реакции на инородное тело и абсцедированию [14]. К примеру, сроки рассасывания окисленной регенерированной целлюлозы Surgi Guard® после остановки кровотечения при резекции печени и селезенки у свиней составили 6 недель [15].

В одном из экспериментальных исследований на модели резекции печени изучалась воспалительная реакция ткани на присутствие синтетического желатиносоодержащего гемостатического материала [16]. Гистологическая оценка проводилась на 2-е и 30-е сутки. В опытной и контрольной группах были обнаружены гигантские клетки, отражающие ответную реакцию тканей на инородное тело. Через 2-е

суток отмечались признаки регенерации печени без признаков реструктуризации ткани.

Гемостатический имплантат на растительной основе Ankaferd Blood Stopper был также исследован на предмет воспалительной реакции печени у морских свинок. В месте приложения Ankaferd было отмечено скопление эозинофилов, сеть агрегированных эритроцитов без некротических изменений гепатоцитов [17].

Оптимальный подбор химических ингредиентов и технология производства пленки из КПЦ позволили достичь биодеградации имплантата в сроки до 2 недель без выраженной воспалительной реакции, а также спаечного процесса в области повреждения печени.

Заключение

В результате совместных научных исследований разработан оригинальный состав и технология производства гемостатического покрытия из КПЦ. Гемостатическое покрытие обладает высокой гемостатической активностью, физическими и механическими параметрами. Биодеградация полимера в сроки до 2 недель без выраженной воспалительной реакции позволяет предупредить инфицирование, связанное с присутствием инородного тела. Обращает на себя внимание предупреждение спаечного процесса при использовании покрытия из КПЦ.

Финансирование

Работа выполнялась в соответствии с планом инновационного проекта Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра хирургии имени академика В. Вахидова ИСС-2017-6-8 «Разработка технологии и НТД на производство нового гемостатического имплантата из местного сырья».

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Этические аспекты

Исследование было одобрено Комиссией по вопросам биомедицинской этики и утверждено ученым советом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра хирургии имени академика В. Вахидова (протокол № 11 от 25.11.2018 г.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ogushi Y, Sakai S, Kawakami K. Synthesis of enzymatically-gellable carboxymethylcellulose for biomedical applications. *J Biosci Bioeng.* 2007 Jul;104(1):30-33. doi: 10.1263/jbb.104.30
2. Heinze T, Koschella A. Carboxymethyl ethers of cellulose and starch-a review. *Macromol Symp.* 2005;223(1):13-40. doi: 10.1002/masy.200550502
3. Parikh DV, Fink T, Rajasekharan K, Sachinvala N, Sawhney APS, Calamari TA, Parikh A. Antimicrobial silver/sodium carboxymethyl cotton dressings for burn wounds. *Text Res J.* 2005;75(2):134-38. doi: 10.1177/004051750507500208
4. Porsch B, Wittgren B. Analysis of calcium salt of carboxymethyl cellulose: size distributions of parent carboxymethyl cellulose by size-exclusion chromatography with dual light-scattering and refractometric detection. *Carbohydr Polym.* 2005;59(1):27-35. doi: 10.1016/j.carbpol.2004.08.019
5. Hattori H, Amano Y, Nogami Y, Takase B, Ishihara M. Hemostasis for severe hemorrhage with photocrosslinkable chitosan hydrogel and calcium alginate. *Ann Biomed Eng.* 2010 Dec;38(12):3724-32. doi: 10.1007/s10439-010-0121-4
6. Липатов ВА, Ершов МП, Сотников КА, Ушанов АА, Новикова НВ, Константинова ЮЕ. Современные тенденции применения локальных аппликационных кровоостанавливающих средств. *Науч Электрон Журн «Innova».* 2016;(2):64-67. <http://innova-journal.ru/issues/2016-2-3/files/07.pdf>
7. Tanaka Y, Tane S, Hokka D, Ogawa H, Maniwa Y. The use of oxidized regenerated cellulose for video-assisted thoracic surgery. *Ann Thorac Surg.* 2016 Feb;101(2):786-88. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.08.078
8. Готина ЕА. Изучение свойств растворов и пленок на основе композиции полисахаридов: диплом. работа. Минск, РБ; 2015. 30 с. <http://elib.bsu.by/handle/123456789/117295>
9. Лосенкова СО, Крикова АВ. Лекарственные пленки: учеб-метод пособие. Смоленск, РФ; 2007. 36 с.
10. Gottrup F, Cullen BM, Karlsmark T, Bischoff-Mikkelsen M, Nisbet L, Gibson MC. Randomized controlled trial on collagen/oxidized regenerated cellulose/silver treatment. *Wound Repair Regen.* 2013 May-Jun;21(2):216-25. doi: 10.1111/wrr.12020
11. Achneck HE, Sileshi B, Jamiolkowski RM, Albala DM, Shapiro ML, Lawson JH. A comprehensive review of topical hemostatic agents: efficacy and recommendations for use. *Ann Surg.* 2010 Feb;251(2):217-28. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181c3bcca
12. Wagenhäuser MU, Mulorz J, Ibing W, Si F, Spin JM, Schelzing H. Oxidized (non) – regenerated cellulose affects fundamental cellular processes of wound healing. *Sci Rep.* 2016 Aug;6(1):1-8. doi:10.1038/srep32238
13. Kim SH, Kim SH, Yoon HS, Kim HK, Kim KS. Efficacy of Oxidized Regenerated Cellulose, SurgiGuard®, in Porcine Surgery. *Yonsei Med J.* 2017 Jan;58(1):195-205. doi: 10.3349/ymj.2017.58.1.195
14. Genyk Y, Kato T, Pomposelli JJ, Wright JK Jr, Sher LS, Tetens V, Chapman WC. Fibrin Sealant Patch (TachoSil) vs Oxidized Regenerated Cellulose Patch (Surgicel Original) for the Secondary Treatment of Local Bleeding in Patients Undergoing Hepatic Resection: A Randomized Controlled Trial. *J Am Coll Surg.* 2016 Mar;222(3):261-68. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.007
15. Таркова АР, Чернявский АМ, Морозов СВ, Григорьев ИА, Ткачева НИ, Родионов ВИ. Гемостатический материал местного действия на основе окисленной целлюлозы. *Сиб Науч Мед Журн.* 2015;35(2):11-15. http://sibmed.net/article.php?lang=rus&id_article=329
16. Jaiswal AK, Chhabra H, Narwane S, Rege N, Bellare JR. Hemostatic Efficacy of Nanofibrous Matrix in Rat Liver Injury Model. *Surg Innov.* 2017 Feb;24(1):23-28. doi: 10.1177/1553350616675799
17. Haznedaroglu BZ, Haznedaroglu IC, Walker SL, Bilgili H, Goker H, Kosar A, Aktas A, Captug O, Kurt M, Ozdemir O, Kirazli S, Firat HC. Ultrastructural and morphological analyses of the in vitro and in vivo hemostatic effects of Ankaferd Blood Stopper. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2010 Aug;16(4):446-53. doi: 10.1177/1076029609343706

REFERENCES

1. Ogushi Y, Sakai S, Kawakami K. Synthesis of enzymatically-gellable carboxymethylcellulose for biomedical applications. *J Biosci Bioeng.* 2007 Jul;104(1):30-33. doi: 10.1263/jbb.104.30
2. Heinze T, Koschella A. Carboxymethyl ethers of cellulose and starch-a review. *Macromol Symp.* 2005;223(1):13-40. doi: 10.1002/masy.200550502
3. Parikh DV, Fink T, Rajasekharan K, Sachinvala N, Sawhney APS, Calamari TA, Parikh A. Antimicrobial silver/sodium carboxymethyl cotton dressings for burn wounds. *Text Res J.* 2005;75(2):134-38. doi: 10.1177/004051750507500208
4. Porsch B, Wittgren B. Analysis of calcium salt of carboxymethyl cellulose: size distributions of parent carboxymethyl cellulose by size-exclusion chromatography with dual light-scattering and refractometric detection. *Carbohydr Polym.* 2005;59(1):27-35. doi: 10.1016/j.carbpol.2004.08.019
5. Hattori H, Amano Y, Nogami Y, Takase B, Ishihara M. Hemostasis for severe hemorrhage with photocrosslinkable chitosan hydrogel and calcium alginate. *Ann Biomed Eng.* 2010 Dec;38(12):3724-32. doi: 10.1007/s10439-010-0121-4
6. Lipatov VA, Ershov MP, Sotnikov KA, Ushanov AA, Novikova NV, Konstantinova YuE. The modern trends of using local applicational blood reestablishing instruments of surgery of abdominal organs (literature review). *Nauch Elektron Zhurn «Innova».* 2016;(2):64-67. <http://innova-journal.ru/issues/2016-2-3/files/07.pdf> (in Russ.)
7. Tanaka Y, Tane S, Hokka D, Ogawa H, Maniwa Y. The use of oxidized regenerated cellulose for video-assisted thoracic surgery. *Ann Thorac Surg.* 2016 Feb;101(2):786-88. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.08.078
8. Gotina EA. Izuchenie svoistv rastvorov i plenok na osnove kompozitsii polisakharidov: diplom. rabota. Minsk, RB; 2015. 30 p. <http://elib.bsu.by/handle/123456789/117295> (in Russ.)
9. Losenkova SO, Krikova AV. Lekarstvennye plenki: ucheb-metod posobie. Smolensk, RF; 2007. 36 p. (in Russ.)
10. Gottrup F, Cullen BM, Karlsmark T, Bischoff-Mikkelsen M, Nisbet L, Gibson MC. Randomized controlled trial on collagen/oxidized regenerated cellulose/silver treatment. *Wound Repair Regen.* 2013 May-Jun;21(2):216-25. doi: 10.1111/wrr.12020
11. Achneck HE, Sileshi B, Jamiolkowski RM, Albala

DM, Shapiro ML, Lawson JH. A comprehensive review of topical hemostatic agents: efficacy and recommendations for use. *Ann Surg.* 2010 Feb;251(2):217-28. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181c3bcca

12. Wagenhäuser MU, Mulorz J, Ibing W, Si F, Spin JM, Schelzing H. Oxidized (non) – regenerated cellulose affects fundamental cellular processes of wound healing. *Sci Rep.* 2016 Aug;6(1):1-8. doi:10.1038/srep32238

13. Kim SH, Kim SH, Yoon HS, Kim HK, Kim KS. Efficacy of Oxidized Regenerated Cellulose, SurgiGuard®, in Porcine Surgery. *Yonsei Med J.* 2017 Jan;58(1):195-205. doi: 10.3349/ymj.2017.58.1.195

14. Genyk Y, Kato T, Pomposelli JJ, Wright JK Jr, Sher LS, Tetens V, Chapman WC. Fibrin Sealant Patch (TachoSil) vs Oxidized Regenerated Cellulose Patch (Surgicel Original) for the Secondary Treatment of Local Bleeding in Patients Undergoing Hepatic Resection: A Randomized Controlled Trial. *J Am Coll*

Surg. 2016 Mar;222(3):261-68. doi: 10.1016/j.jamcoll-surg.2015.12.007

15. Tarkova AR, Cherniavskii AM, Morozov SV, Grigor'ev IA, Tkacheva NI, Rodionov VI. Gemostaticheskiy material mestnogo deistviia na osnove okislennoi tsellulozy. *Sib Nauch Med Zhurn.* 2015;35(2):11-15. http://sibmed.net/article.php?lang=rus&id_article=329 (in Russ.)

16. Jaiswal AK, Chhabra H, Narwane S, Rege N, Bellare JR. Hemostatic Efficacy of Nanofibrous Matrix in Rat Liver Injury Model. *Surg Innov.* 2017 Feb;24(1):23-28. doi: 10.1177/1553350616675799

17. Haznedaroglu BZ, Haznedaroglu IC, Walker SL, Bilgili H, Goker H, Kosar A, Aktas A, Captug O, Kurt M, Ozdemir O, Kirazli S, Firat HC. Ultrastructural and morphological analyses of the in vitro and in vivo hemostatic effects of Ankaferd Blood Stopper. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2010 Aug;16(4):446-53. doi: 10.1177/1076029609343706

Адрес для корреспонденции

100115, Республика Узбекистан,
г. Ташкент, ул. Кичик халка йули, д.10,
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии имени академика В. Вахидова,
отдел экспериментальной хирургии,
тел.: +99 890 351-03-34,
e-mail: bahodirismailov@gmail.com,
Исмаилов Баходир Абдимусаевич

Сведения об авторах

Садыков Рустам Аббарович, д.м.н., профессор, руководитель отдела экспериментальной хирургии, Республиканский специализированный научно-практический центр хирургии имени академика В. Вахидова, г. Ташкент, Республика Узбекистан. <https://orcid.org/0000-0003-4524-1484>

Исмаилов Баходир Абдимусаевич, младший научный сотрудник отдела экспериментальной хирургии, Республиканский специализированный научно-практический центр хирургии имени академика В. Вахидова, г. Ташкент, Республика Узбекистан. <https://orcid.org/0000-0001-6150-9386>

Ким Ольга Валерьевна, младший научный сотрудник отдела экспериментальной хирургии, Республиканский специализированный научно-практический центр хирургии имени академика В. Вахидова, г. Ташкент, Республика Узбекистан. <https://orcid.org/0000-0002-1703-1554>

Информация о статье

Получена 12 ноября 2018 г.
Принята в печать 13 мая 2019 г.
Доступна на сайте 1 июля 2019 г.

Address for correspondence

100115, Uzbekistan,
Tashkent, Kichik Khalqa Yoli, 10,
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Surgery
Named after Academician V. Vakhidov,
Experimental Surgery Department.
Tel. +99 890 351-03-34,
e-mail: bahodirismailov@gmail.com,
Bakhodir A. Ismailov

Information about the authors

Sadykov Rustam A., MD, Professor, Head of the Experimental Surgery Department, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Surgery named after Academician V. Vakhidov, Tashkent, Uzbekistan.

<https://orcid.org/0000-0003-4524-1484>

Ismailov Bakhodir A., Junior Researcher of the Experimental Surgery Department, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Surgery named after Academician V. Vakhidov, Tashkent, Uzbekistan.

<https://orcid.org/0000-0001-6150-9386>

Kim Olga V., Junior Researcher of the Experimental Surgery Department, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Surgery named after Academician V. Vakhidov, Tashkent, Uzbekistan.

<https://orcid.org/0000-0002-1703-1554>

Article history

Arrived: 12 November 2018
Accepted for publication: 13 May 2019
Available online: 1 July 2019